

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1964

THESE

N° 341

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

André RADO

Né le 14 Mai 1937, à PARIS

Présentée et soutenue publiquement le 1964

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DES PROPRIETES METABOLIQUES
DES EXTRAITS DE REGLISSE

Président : Monsieur M. CONTE (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8, Rue Casimir-Delavigne
PARIS - VI

1964

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1964

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

André R A D O

Né le 14 mai 1937 à PARIS

-:-

Présentée et soutenue publiquement
le

-:-

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES
PROPRIETES METABOLIQUES
DES EXTRAITS DE REGLISSE

-:-

Président : Monsieur M. CONTE (Professeur)

-:-

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir Delavigne
PARIS
1964



PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T), AUBIN (A), BENARD (H),
BINET (L), BULLIARD (H), CADENAT (F), CHABROL (E),
DEBRE (R), FEY (B), GALLIARD (H), GASTINEL (P),
HALPHEN (E), HAZARD (R), HEYER (G), LANTUEJOUL (P),
LAROCHE (G), LAVIER (G), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C),
MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONOD (R), MOUQUIN (M),
MOREAU (R), MOULONGUET (P), OLIVIER (E), PASTEUR
VALLERY-RADOT (P), PETIT-DUTAILLIS (D), PIEDE-
LIEVRE (R), QUENU (J), RICHET (C), SENEQUE (J),
STROHL (A), TANON (L), VERNE (J)

DOYEN M. CORDIER (G)

1er ASSESSEUR M. BARGETON (D)

2e ASSESSEUR M. CASTAIGNE (P)

I - PROFESSEURS

1°- CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires

	MM.
Anatomie	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Biochimie médicale	{ JAYLE (M.F.)
	{ SCHAPIRA (G)
Biologie appliquée à l'Educa- tion physique et aux sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J)
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P)
Histologie	GIROUD (A)
Hygiène et médecine préventive	N...
Médecine du Travail	DESOILLE (H)
Médecine légale	DEROBERT (L)
Microbiologie (bactér. et virol.)	FASQUELLE (R)
Parasitologie	BRUMPT
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P)

MM.

Pathologie respiratoire	TURIAF (J)
Pathologie et thérapeutique générale	BOUDIN (G)
Pharmacologie	CHEYMOL (J)
Physiologie	{ BINET (L)
	{ BARGETON (D)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F)
Physique médicale	{ DOGNON (A)
	{ DJOURNO (A)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale et chi- rurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M)

b) Professeurs à titre personnel:

Biochimie médicale	{ DESGREZ (P)
	{ POLONOVSKI (J)
Biologie médicale	BOURLIERE (F)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G)
Pharmacologie	LEVY (Melle J)
Physiologie	PARROT (J)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L)

2°- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires

Clinique carcinologique chirur- gicale (-Necker)	REDON (H)
Clinique cardiologique (Broussais)	N...
(Beaujon	LORTAT-JACOB (J.L)
(Cochin	LEGER (L)
Cliniques chi- (Hôtel-Dieu	PATEL (J)
rurgicales (Pitié	CORDIER (C)
(Saint-Antoine	GOSSET (J)
(Salpêtrière	SICARD (A)
(Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopé- dique et réparatrice (Cochin)	MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardio- vasculaire (Broussais)	F. de GAUDART d'ALLAINES

Clinique de Chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P)
(Boucicaut)	LENEGRE (J)
(Broussais)	SOULIE (P)
(Cochin)	JUSTIN-BESANÇON (L)
Cliniques médi- (Cochin)	BROUET (G)
cales (Hôtel-Dieu)	BARIETY (M)
(Lariboisière)	SEZE (S.de)
(Pitié)	DREYFUS (G)
(Saint-Antoine)	KOURILSKY (R)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R)
Cliniques obs- (Baudelocque)	LACOMME (M)
tétricales (Foch (Suresnes))	MERGER (R)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G)

MM.

Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent de Paul)	LELONG (M)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J)
Clinique de pneumo-ptisiologie (Laënnec)	BERNARD (E)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M)
Clinique traumatologique	PADOVANI (P)
Séméiologie médicale	DOMART (A)
Séméiologie et clinique chirurgicale	POILLEUX (F)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	(BOUR (H)
	(LHERMITTE (F)
	(PEQUIGNOT (H)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGÉS ET MAITRES DE CONFERENCE-AGREGES

MM.

Anatomie	(CABROL (C)
	(COUINAUD (C)
	(GILLOT (C)
	(OLIVIER (G)
Anatomie pathologique	(GAUTHIER-VILLARS
	(pr.s.ch.
	(ABELANET (R)
	(BUSSE (F)

MM.

Pathologie chirurgicale.....

Pathologie exotique

Pathologie expérimentale.....

Pathologie médicale

Pédiatrie-Puériculture

(NATALI (J)
(PELLERIN (D)
(PERROTIN (J)
(ROBERT (H)
(THOMERET (G)
(SCHNEIDER (J)
(BENHAMOU (J.P.)
(BERTHAUX (P)
(BOIVIN (P)
(CROSNIER (J)
(HARTMANN (L)
(LOEPER (J)
(MAURICE (J)
(MIKOL (Cl)
(RICHT (G)
(AUSSANNAIRE (M)
(BOUVIER (J)
(BOUVRAIN (Y)
(BRICAIRE (H)
(BRISSAUD (H)
(BROCARD (H)
(BUGE (A)
(CATINAT (J)
(CHRETIEN (J)
(COBLENTZ (B)
(CONTAMIN (F)
(CORY (C)
(ETIENNE (J.P)
(FREZAL (J)
(FRITEL (D)
(HENNEQUET (A)
(HIMBERT (J)
(HOUSSET (E)
(LAROCHE (Cl)
(LESOBRE (R)
(MACREZ (C)
(MOREAU (L)
(NICK (J)
(ROYER (P)
(TOURNEUR (R)
(WOLFROMM (R)
(LAFOURCADE (J)
(LEPERCQ (G)
(MANDE (R)

	MM.
Pédiatrie-Puériculture	(MOZZICONACCI (P)
	(POLONOVSKI (C)
	(ROSSIER (A)
	(VIALATTE (J)
Pharmacologie	(BOISSIER (J)
	(LECHAT (P)
	(BARRES (G)
	(DEJOURS (P)
Physiologie	(DURAND (J)
	(GIRARD m.conf.
	(HUGELIN (A)
	(SCHERRER (J)
	(CHANTEUR (J)
	(GOUGEROT (L)m.conf.
	(pr.s.ch.
Physique médicale	(GREMY (F) m.conf.
	(MILHAUD (G)
	(PELLERIN (P)
	(ROUCAYROL (J.CL)
	(TUBIANA (M) m.conf.
	(KREIS (B)
Pneumo-phtisiologie	(MEYER (A)
	(RENAULT (P)
Psychiatrie	(PICHOT (P)
	(DENIKER (P)
Psychiatrie infantile	(DUCHE (D)
	(FLAVIGNY (H)
	(LAPRESLE (J)
Rhumatologie	(DELBARRE (F)
	(CERNEA (P)
Stomatologie	(CHAPUT(Mme A)m.c.agr.
	(GRELLET (M)
	(CHASSAGNE (P)
Thérapeutique	(LAMOTTE (M)
	(MARCHE (J)
	(AUVERT (J)
Urologie	(MOULONGUET (A)
	(QUENU (L)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES
DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent

Anatomie	MM.
	DEBEYRE (J)

	MM.
Pathologie chirurgicale...	(NATALI (J)
	(PELLERIN (D)
	(PERROTIN (J)
	(ROBERT (H)
Pathologie exotique	(THOMERET (G)
	(SCHNEIDER (J)
	(BENHAMOU (J.P.)
	(BERTHAUX (P)
	(BOIVIN (P)
Pathologie expérimentale..	(CROSNIER (J)
	(HARTMANN (L)
	(LOEPER (J)
	(MAURICE (J)
	(MIKOL (Cl)
	(RICHEL (G)
	(AUSSANNAIRE (M)
	(BOUVIER (J)
	(BOUVRAIN (Y)
	(BRICAIRE (H)
	(BRISSAUD (H)
	(BROCARD (H)
	(BUGE (A)
	(CATINAT (J)
	(CHRETIEN (J)
	(COBLENTZ (B)
	(CONTAMIN (F)
Pathologie médicale	(COURY (C)
	(ETIENNE (J.P)
	(FREZAL (J)
	(FRITEL (D)
	(HENNEQUET (A)
	(HIMBERT (J)
	(HOUSSET (E)
	(LAROCHE (Cl)
	(LESOBRE (R)
	(MACREZ (C)
	(MOREAU (L)
	(NICK (J)
	(ROYER (P)
	(TOURNEUR (R)
	(WOLFROMM (R)
Pédiatrie-Puériculture	(LAFOURCADE (J)
	(LEPERCQ (G)
	(MANDE (R)

	MM.
Pédiatrie-Puériculture	(MOZZICONACCI (P)
	(POLONOVSKI (C)
	(ROSSIER (A)
Pharmacologie ...	(VIALATTE (J)
	(BOISSIER (J)
	(LECHAT (P)
	(BARRES (G)
Physiologie ...	(DEJOURS (P)
	(DURAND (J)
	(GIRARD m.conf.
	(HUGELIN (A)
	(SCHERRER (J)
	(CHANTEUR (J)
	(GOUGEROT (L)m.conf.
	pr.s.ch.
Physique médicalè	(GREMY (F) m.conf.
	(MILHAUD (G)
	(PELLERIN (P)
	(ROUCAYROL (J.Cl.)
	(TUBIANA (M) m.conf.
Pneumo-phtisiologie	(KREIS (B)
	(MEYER (A)
	(RENAULT (P)
Psychiatrie	PICHOT (P)
	(DENIKER (P)
Psychiatrie infantile	(DUCHE (D)
	(FLAVIGNY (H)
	(LAPRESLE (J)
Rhumatologie	DELBARRE (F)
	(CERNEA (P)
Stomatologie	(CHAPUT(Mme A)m.c.agr.
	(GRELLET (M)
	(CHASSAGNE (P)
Thérapeutique	(LAMOTTE (M)
	(MARCHE (J)
	(AUVERT (J)
Urologie	(MOULONGUET (A)
	(QUENU (L)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES
DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent

Anatomie	MM.
	DEBEYRE (J)

	MM.
Clinique chirurgicale	{ ABOULKER (P) AMELINE (A)pr.s.ch. VERNE (J.M)
Clinique médicale	{ PERRAULT (M) RAMBERT (P) THIEFFRY (S)
Clinique obstétricale	{ GRASSET (J) MAYER (M)
Clinique ophtalmologique	{ DESVIGNES (P) OFFRET (G)
Clinique oto-rhino-laryngolo- gique	MADURO (R)
Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R)
Clinique psychiatrique	BARUK (H)
Clinique urologique	KUSS (R)

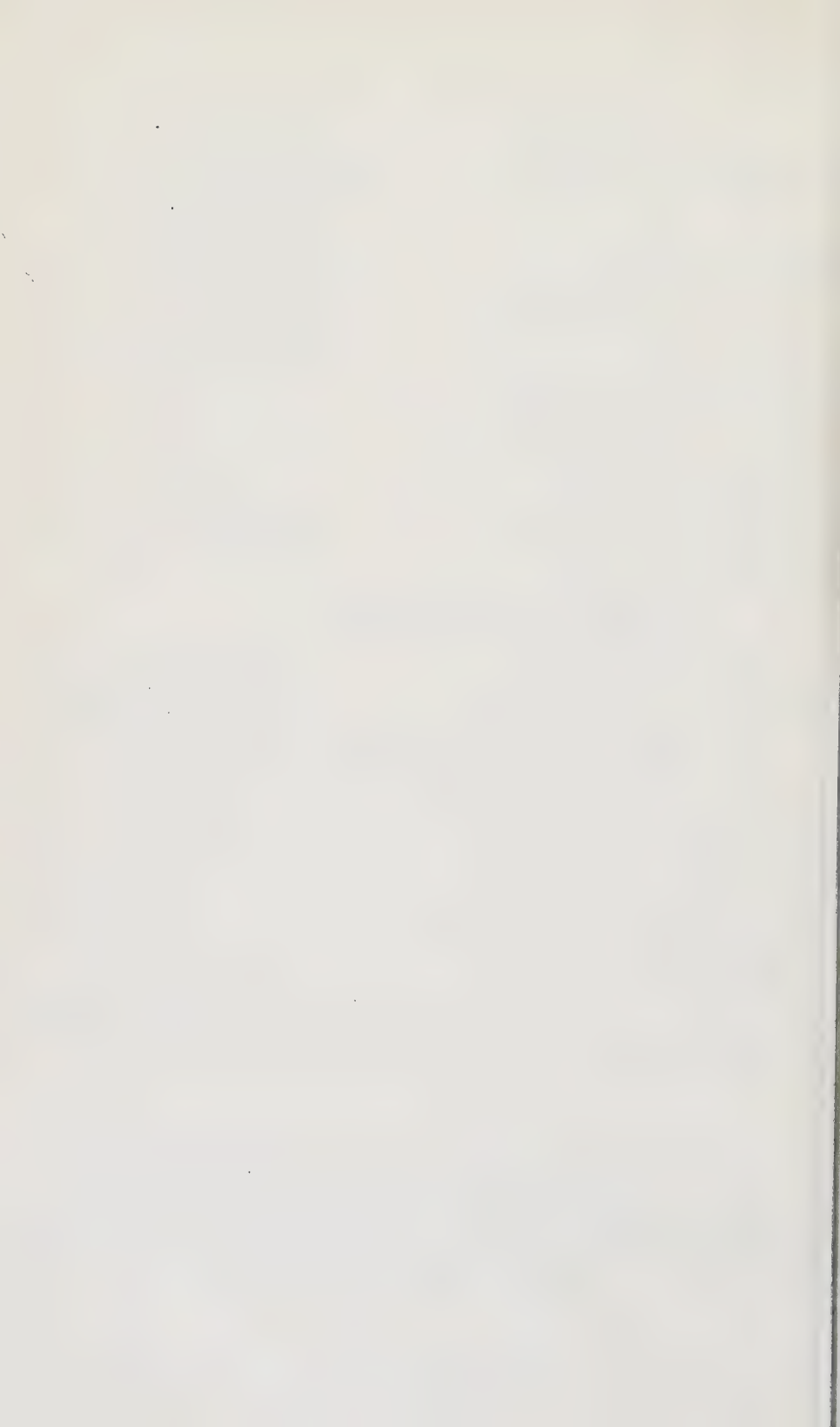
IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROP(P)pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J)pr.s.ch.

V - CHARGES DE COURS D'HYGIENE { BOLTANSKI (E) SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE { LAUNAY (C)

Secrétaire général de la Faculté	M LENA (J)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G)
Conservateur en Chef de la Bi- bliothèque	M le Docteur HAHN (A)
Conservateur du Musée d'His- toire de la Médecine	
Conservateur	
	Mlle DUMAITRE (P)
	{ Mmes CONTET (J), FORGET (F)
Bibliothécaires	{ Mlles LAURENT (H), Le NOIR (G) QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 décembre 1798,
l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les
dissertations qui lui seront présentées, doivent être
considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle
n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



A mes Parents

Pour qu'ils sachent que
je leur dois tout



A mon Frère Claude

A mes Soeurs Jacqueline
et Nicole

Pour les encourager
dans leurs études

A mon cher Oncle

ma Tante

mes Cousins

A tous mes Amis

Au Président de cette Thèse

Monsieur le Professeur M. CONTE

Professeur de Thérapeutique à la Faculté
de Médecine de Paris

Médecin des Hôpitaux de Paris

Il m'a fait le très grand
honneur d'accepter la
présidence de ce Jury

Qu'il en soit sincèrement
remercié ici

A Messieurs les Professeurs

Membres de notre Jury de Thèse

Hommage très respectueux à
votre dévouement à la cause
des Sciences Médicales

A mes Professeurs de la Faculté de Médecine
de Paris

A Monsieur le Professeur COUINAUD

Professeur Agrégé d'Anatomie à la Faculté
de Médecine de Paris
Chirurgien des Hôpitaux de Paris

Qui m'a toujours témoigné
beaucoup d'amitié

A Messieurs les Professeurs de la Chaire de
Biochimie

Monsieur le Professeur JAYLE

Professeur titulaire de Biochimie à la
Faculté de Médecine de Paris
Officier de la Légion d'Honneur

Monsieur le Professeur POLONOVSKI

Professeur de Biochimie à titre
personnel
Docteur ès-Sciences

Ils m'apprendront tellement encore !

A mes Professeurs de la Faculté des Sciences

Messieurs les Professeurs LEDERER
et MONOD

Professeurs de Biochimie à la Faculté des
Sciences de Paris

Modeste hommage à leur
enseignement

A mes Professeurs de l'Institut Pasteur

Messieurs les Professeurs THIBAUT
et LE MINOR

Ils m'ont fait découvrir
la Microbiologie

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES
PROPRIETES METABOLIQUES
DES EXTRAITS DE REGLISSE

-:-:-:-:-



- I -

INTRODUCTION

-:-

Il n'est pas rare de constater, lors de l'emploi thérapeutique d'une préparation médicamenteuse, que des effets secondaires sont provoqués en même temps que s'exerce l'action curative recherchée. Ces effets restent discrets, réversibles, négligeables et ne s'opposent nullement à l'utilisation du médicament.

Cependant, lorsque celui-ci est utilisé dans de mauvaises conditions, à doses trop élevées, ou trop prolongées, ces effets secondaires risquent de prendre une importance alarmante. Mais en même temps, on peut dire que parfois ils révèlent des propriétés inattendues du produit.

C'est semble-t-il ce qui a eu lieu ces dernières années, et même ces derniers mois, avec une préparation a priori entre toutes anodine, puisqu'il s'agit d'extraits de réglisse.

On sait que la plus ancienne propriété de la réglisse est son action sur la toux, et avant d'entrer dans la composition de préparations pharmaceutiques, la réglisse a été et reste à la base de pastilles calmantes et expectorantes. Par la suite, les extraits de réglisse, dont on a reconnu les

effets sur la muqueuse digestive, sur le péristaltisme intestinal, sont venus occuper une certaine place en pathologie digestive, dans le traitement des ulcères gastro-duodénaux, et surtout dans les constipations spasmodiques (L. JUSTIN-BESANÇON et LAMOTTE).

Malheureusement, l'innocuité même de ces préparations prises à posologie correcte a permis à certains malades des excès en dose et en durée de traitement, et des accidents se sont ainsi produits, mettant en évidence certaines propriétés métaboliques des extraits de réglisse, avec troubles de la balance hydro-électrolytique, et en particulier déplétion potassique avec ses expressions cliniques bien caractérisées.

Il nous a donc paru intéressant de reprendre, en une étude d'ensemble, les propriétés pharmacologiques des extraits de réglisse, les aspects cliniques de leur action excessive, la pathogénie même des accidents observés, et aussi du mode d'action favorable de ces préparations dans certaines affections telles que l'insuffisance surrénalienne de la maladie d'Addison ou de la surrenalectomie.

° °

Il y a une bonne huitaine d'années que l'attention des cliniciens a été attirée sur les possibilités de traiter la maladie ulcéreuse par les extraits de réglisse, et F.E. REVERS dès 1946 pouvait déjà publier des observations cliniques démontrant l'action favorable de ces préparations dans le traitement de l'ulcère gastrique. Ce même auteur devait publier en 1952 des travaux

plus détaillés sur la question. Mais en même temps, des recherches montraient les propriétés métaboliques de ces extraits. C'est ainsi que J.G. BORST et ses collaborateurs établissaient en 1950 que l'ingestion d'extraits de réglisse entraînait une perte en eau et en électrolytes permettant de réaliser un syndrome proche de celui d'une thérapeutique hormonale de DOCA. Il n'est alors pas surprenant que J. GROEN en 1951 ait tenté un traitement de la maladie d'Addison par les extraits de réglisse. Mais en même temps on poursuivait les essais de traitement anti-ulcéreux, avec les travaux de HENNEMAN en 1952. PELSER et FRENKEL en collaboration avec GROEN étudiaient les effets de diverses formules chimiques d'extraits de réglisse sur la maladie d'Addison alors que CARPETTI la même année traitait expérimentalement et cliniquement des ulcères gastro-duodénaux par les extraits de réglisse. CARD et MITCHELL, toujours en 1953, précisaient l'action de la réglisse et de ses dérivés sur le métabolisme du sel et de l'eau, BORST constatant chez les malades atteints d'Addison et de maladie de Simmonds, une synergie médicamenteuse de la réglisse et de la cortisone.

HUDSON en 1954 utilise l'extrait de réglisse comme traitement palliatif après sur-rénalectomie bilatérale, CALVERT emploie dans un traitement au long cours de l'Addisonien l'extrait de réglisse, dont SCHULZE et FRANKE étudient l'action. A. BERNARD en 1958 s'étonne de voir apparaître un syndrome endocrino-métabolique après utilisation de la réglisse comme laxatif.

Mais voici que sont signalés de graves

accidents de l'abus d'extrait de réglisse. C'est d'abord le cas de MOLLARET et GOULON, concernant un psychopathe éthylique et potomane, qui après ingestion massive et prolongée de l'extrait, présente une alcalose métabolique, une quadriplégie attribuable à une kaliopénie. GIROIRE à son tour, en 1961 signale un nouveau cas de paralysies hypokaliémiques après ingestion de quantités excessives d'extraits de réglisse. GUENEL en 1962 observe une déplétion potassique sévère de même origine. Aussi VARAY et ses collaborateurs entreprennent-ils une étude de l'action des suc de réglisse sur l'équilibre électrolytique, en cherchant à situer dans la formule chimique des préparations le radical responsable de ces perturbations métaboliques.

MINVIELLE et CRISTOL distinguent deux types cliniques de complications par abus de réglisse :

- les paralysies avec hypokaliémie ;
- les hypertensions artérielles.

Citons encore les travaux de PERREAU et BESSON sur une association de suc de réglisse et de phénylbutazone en rhumatologie, et de MIROUZE une étude sur le comportement de la kaliémie dans l'insuffisance surrénalienne Addisonienne.

Nous nous trouvons donc devant une question d'actualité, en pleine évolution encore, et qui offre des aspects d'intérêt divers :

- un côté essentiellement pratique, car il devient nécessaire de mettre en garde les malades - et les médecins - des risques que peut comporter une médication en soit anodine, mais dont la prolongation entraînera des per-

turbations métaboliques sévères ; côté pratique représenté également par les propriétés nouvelles ainsi décelées dans des extraits jusqu'ici consacrés à la pathologie digestive, ulcères gastro-duodénaux, constipations, mais dont les indications doivent pouvoir s'étendre à des états de perturbations métaboliques et hormonales de la sphère cortico-surrénalienne ;

- un côté théorique, physiopathologique, puisque l'action des extraits de réglisse doit faire maintenant invoquer autre chose qu'un effet sur la musculature digestive, et faire appel à des influences complexes endocrino-métaboliques.

- II -

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

-:-

Voyons tout d'abord ce qu'est la réglisse officinale et quelle en est la composition chimique. Puis nous en considérerons les propriétés essentielles, action expectorante bien connue et hors de notre sujet, action sur l'appareil digestif, enfin action métabolique sur les échanges hydro-électrolytiques.

°°

La réglisse, telle qu'on l'utilise en thérapeutique est un extrait d'une légumineuse dont les racines sont rhizomateuses : c'est GLYCYRRHIZA GLABRA.

L'analyse chimique de la réglisse officinale donne les résultats suivants :

eau	48 p.cent
cendres	2 "
lipides	0,5 à 1 "
amidon	30 "
sucres réduct.....	5 "

La plante renferme surtout 6 à 13 p.cent d'un principe sucré, la GLYCYRRHIZINE, qui est un mélange de sels calciques et ammoniacaux d'acide GLYCYRRHIZIQUE.

Cet acide glycyrrhizique, composé triter-

pénique de formule brute $C_{44} H_{64} O_{19}$, a été isolée à l'état pur en 1907 par TSCHIRCH et CEDERBERG. Par hydrolyse acide, on obtient 2 molécules d'acide glycuronique et 1 molécule d'acide GLYCYRRHETIQUE.

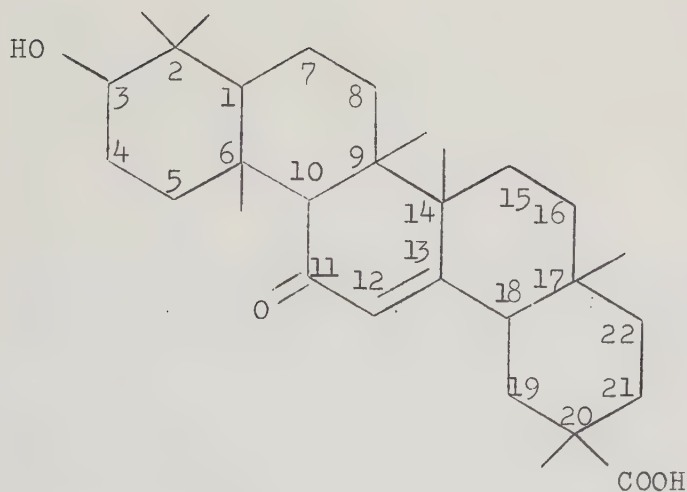
L'acide glycyrrhétique, obtenu donc par hydrolyse acide de l'acide glycyrrhizique, est un triterpène du groupe des saponines (le groupe dans lequel on trouve aussi certains cardiotoniques, Digitaline en particulier), ce qui explique l'analogie de sa formule-représentée ci-contre, d'une part avec celle des cardiotoniques (CAYLEY), d'autre part, selon CONN, avec celles des corticostéroïdes et surtout désoxycorticostérone. On peut trouver, dans cette similitude chimique, l'origine des propriétés "Doca-like" de la glycyrrhizine.

On trouve encore, dans la réglisse officielle, de la mannite, du saccharose, un principe amer, et 2 substances intéressantes, dont nous ne faisons ici, que signaler l'existence :

. Un dérivé flavonique, le LIQUIRITOSIDE, isolé en 1934 par SHINODA et UEEDA, ultérieurement bien étudié par l'école de PARIS (1955).

. Enfin, 2 auteurs américains, COSTELLO et LYNN identifient, puis purifient de la ré-

Formule développée de l'acide glycyrrhétique,
principe actif de la réglisse officinale, de
formule brute $C_{30} H_{46} O_4$



(d'après RUZICKA et collaborateurs, 1936)

glisse, une substance d'activité oestrogénique appréciable, retrouvée dans de nombreuses plantes (groupe des thélykinines, des tokokinines ...). Cependant, aucune manifestation de type oestrogénique ne s'étant révélée au cours des observations cliniques ayant trait à un surdosage en jus de réglisse, nous passerons sous silence cette intéressante propriété.

Naturellement, selon l'indication thérapeutique de l'extrait de réglisse, on lui adjoindra telle ou telle substance. C'est ainsi, nous le verrons plus loin, que nous disposons d'une formule particulière pour le traitement de la maladie ulcéreuse, une autre pour la thérapeutique rhumatologique, etc...

Nous n'insisterons pas sur les propriétés expectorantes de la réglisse : les plus anciennement connues, les plus largement utilisées, elles ne posent aucun problème pathogénique, n'entraînent aucun effet indésirable.

Sur les voies digestives, il faut considérer deux ordres d'action des extraits de réglisse :

- une action motrice, sur la musculature,
- une action sédative, antalgique, sur la muqueuse.

L'action motrice des extraits de réglisse sur la musculature intestinale, colique surtout, rend compte d'une indication importante de ces préparations : le traitement de certaines constipations. Car selon les expériences et observations cliniques de L. JUSTIN-BESANÇON, de LAMOTTE, de GUERRE,

le potassium et ses dérivés agissent sur les troubles du transit intestinal, alors que précisément l'une des formes principales des effets secondaires des laxatifs en général, de l'extrait de réglisse en particulier, est représentée par une symptomatologie kaliopénique.

En ce qui concerne l'action des extraits de réglisse sur la muqueuse digestive, MARTIN l'étendant à la muqueuse intestinale, alors que la plupart des auteurs ont surtout pensé à la localisation gastrique de l'ulcère à traiter, GOSSET pense qu'il s'agit d'un effet antalgique, sédatif aussi sur les phénomènes moteurs de la musculature lisse. Pour expliquer le mécanisme intime de cette action, on a pensé que la réglisse se comportait comme un anti-histaminique et comme un anti-acétylcholinergique (VINCENT).

REVERS semble avoir été des premiers à utiliser les extraits de réglisse dans le traitement de la maladie ulcéreuse. En 1953 les auteurs italiens CARPETTI et MAGNANI ont publié les résultats de leurs observations expérimentales et cliniques :

Au régime alimentaire de huit Cobayes normaux ils ont ajouté pendant trois à quatre semaines un extrait de réglisse, ce qui a eu pour résultat un gain pondéral de 14 p.cent par rapport aux valeurs initiales. Chez six Cobayes témoins, ce gain pondéral n'a été dans le même temps que de 6 p.cent des valeurs initiales. On n'a noté aucune manifestation toxique chez les animaux traités, et aucun décès spontané. A la vérification anatomique chez les animaux sacrifiés, aucune anomalie organique n'a été trouvée, sauf, toutefois, une diminution pondérale de 16

p. cent des surrénales, dont l'aspect morphologique rappelait celui des glandes chez des sujets traités par de fortes doses de désoxycorticostérone. Il s'agissait d'un repos fonctionnel de la zone glomérulée.

Chez 14 Cobayes, les auteurs ont provoqué expérimentalement des ulcères aigus en stimulant la sécrétion gastrique par de fortes doses d'histamine. L'effet toxique général a été enrayé par l'adjonction d'agents antihistaminiques. Puis huit des animaux ulcéreux ont reçu du jus de réglisse, à la dose de deux grammes par kg de poids du corps, par jour, pendant trente à trente six jours. La sécrétion de la muqueuse gastrique n'a pas été inhibée ; et l'extrait de réglisse n'a pas empêché la constitution d'ulcère. Des études in vitro de l'intestin prélevé chez les animaux n'ont montré qu'une action antispastique légère de l'extrait. Chez quatre malades porteurs d'ulcère gastrique, les auteurs ont donné par voie buccale 20 à 25 g d'extrait de réglisse dans 100 cc d'eau avant et après les repas. Un mois plus tard, on a noté une amélioration subjective, avec disparition progressive des symptômes ulcéreux, une reprise de l'appétit et parfois du poids. Mais malgré ces améliorations, l'hyperchlorhydrie gastrique a persisté, et même parfois a augmenté. Ainsi, les résultats cliniques ne peuvent être attribués à une modification de la sécrétion gastrique ni à une action antispasmodique minime de l'extrait de réglisse ; par contre, les auteurs font intervenir une propriété analogue à celle que l'acétate de désoxycorticostérone déjà signalée avait eu, pour expliquer certains effets, bénéfiques ou indésirables, des extraits de réglisse. Ainsi, la distinction entre les effets sur les voies digesti-

ves, et les effets métaboliques des extraits de réglisse, ne sauraient être nettement dissociés.

C'est également en pathologie digestive que SCHULZE, FRANKK et KELLER ont fait agir des extraits de réglisse. Ils ont traité 116 malades : 38 porteurs d'ulcère gastrique, 61 d'ulcère duodénal, 17 atteints de gastrite chronique, par des doses de 20-25 g de réglisse dissoutes dans un verre d'eau chaude ; prise quotidienne poursuivie pendant six semaines. Le seul régime a porté sur une restriction de sel à 5 grammes par jour. L'alimentation a été riche en protéines et vitamines. Les malades sont restés alités pendant les deux premières semaines de traitement. Sur les 38 ulcères gastriques, 32 ont présenté une guérison radiologique ; des six autres malades, trois signalaient la disparition des symptômes subjectifs, mais une niche résiduelle a persisté, même après la poursuite prolongée du traitement. Trois malades chez lesquels la niche n'avait pas diminué ont été opérés : il s'agissait chaque fois d'ulcères cancérisés. Ainsi, il faut suspecter la malignité lorsque la niche ulcéreuse ne se modifie pas sous l'action de l'extrait de réglisse.

Sur les 61 malades porteurs d'ulcère duodénal, 25 présentaient les symptômes et les signes radiologiques d'ulcère récent sans déformation du bulbe duodénal. Dix huit de ceux-ci ont eu une guérison complète, sept ont conservé une niche résiduelle tout en étant complètement débarrassés des symptômes cliniques. Chez les 36 autres malades avec un passé d'ulcère duodénal ancien et de déformation du bulbe, et chez les 17 ma-

lades atteints de gastrite chronique, le traitement a échoué. On n'a pas observé d'effets secondaires du traitement.

Une autre série d'essais cliniques a été étudiée par SCHULZE et ses collaborateurs avec une préparation purifiée des substances actives de la racine de réglisse, en particulier l'acide glycyrrhizique et le glycyrrhizate d'ammonium aux doses de 0,9 g à 1,2 g par jour pour le premier, de 1,8 à 2,4 g par jour pour le second, chez 103 malades : 34 cas d'ulcère gastrique, 57 cas d'ulcère duodénal, 12 gastrites. L'ulcère a cicatrisé 29 fois sur 34 des localisations gastriques, avec persistance d'une petite niche résiduelle dans 5 cas. Une rechute a eu lieu chez sept malades, en l'espace de quatre à onze mois.

Les résultats obtenus chez les malades porteurs d'ulcère duodénal ou atteints de gastrite chronique ont été sensiblement les mêmes qu'avec l'extrait de réglisse, avec toutefois une différence : l'absence de toute irritation de la muqueuse jéjunale, irritation observée avec l'extrait cru de réglisse. L'action thérapeutique de la préparation médicamenteuse dépend essentiellement de sa teneur en acide glycyrrhizique. Car cet élément possède une action analogue à celle de l'acétate de désoxycorticostérone, comme on a pu le démontrer expérimentalement chez l'animal, et cliniquement chez deux malades atteints de maladie d'Addison : l'équilibre métabolique minéral a été chez eux conservé par l'extrait de réglisse, le glycyrrhizate d'ammonium et la préparation commerciale de réglisse pendant environ deux années.

Mais si vraiment c'est bien l'acide glycyrrhizique et son acétate qui possèdent les propriétés thérapeutiques - et sans doute aussi la responsabilité des accidents - on peut se demander à quoi servira, sur le plan traitement, l'administration de préparations dépourvues précisément de cet élément, et naturellement bien tolérées, mais sans résultats sans doute. Pourtant, A. VARAY, M. BRIERE, J. CHATONNET et Mlle MENACHE viennent de publier les résultats d'une étude de la "déglycyrrhization" des sucs de réglisse vis-à-vis de l'équilibre électrolytique. Nous allons voir qu'en effet la préparation n'a eu aucun des effets secondaires, métaboliques, à juste titre redoutés des thérapeutes ; mais on n'a pas recherché si cette nouvelle formule possédait des propriétés curatives.

VARAY part donc de l'étude d'un produit dont la composition est la suivante :

suc de réglisse déglycyrrhiziné	0,38 g
nitrate basique de bismuth	0,10 g
hydroxyde d'aluminium colloïdal	0,10 g
carbonate de magnésium	0,20 g
carbonate monosodique	0,10 g
rhizome d'acare vrai	0,03 g
écorce de bourdaine	0,03 g
excipient Q.S.P.	1,05

Cette préparation étudiée sur l'intestin isolé de Rat, technique de MAGNUS, a témoigné d'une activité antispasmodique musculotrope préventive et curative. La vitesse du transit intestinal n'est pas modifiée in vivo chez la Souris ; le produit a un effet préventif net vis-à-vis de l'ulcère gastrique de contrainte du Rat.

VARAY rappelle que les sucs de réglisse ont été introduits dans le traitement des ulcères gastriques et que s'ils ont donné des résultats satisfaisants, c'était trop souvent au prix d'effets secondaires ; dans 20 p.cent des cas, on voit apparaître des oedèmes blancs et mous, et une légère élévation de la tension artérielle : en somme, une action comparable à celle de la désoxycorticostérone : rétention d'eau et de sel, fuite potassique, expansion du volume plasmatique et du liquide extra-cellulaire. Utilisée dans le traitement de la maladie d'Addison, cette préparation serait pour VARAY d'action inconstante mais surtout, cet auteur se méfie des complications, après ingestion de doses excessives d'extrait de réglisse : quadriplégies, faux syndrome de Conn : nous y reviendrons plus loin. Or selon REVERS, c'est des éléments actifs présents dans l'extrait de réglisse, l'acide glycyrrhétique qui paraît responsable de ces effets sur le mouvement de l'eau et des électrolytes. Cet acide est en effet un polyterpène dont la structure chimique est très voisine de celle des stéroïdes surrénaliens. PELSER, GROEN, CARD ont montré que ce principe actif, l'acide glycyrrhétique, était présent dans les extraits de réglisse sous la forme d'un diglycuronate. D'où l'idée de procéder à une "déglycyrrhization" afin de purifier la préparation et de la libérer de ces effets secondaires indésirables. Il reste alors à démontrer qu'en effet la tolérance s'améliore sans que l'action thérapeutique en pâtisse.

L'étude de VARAY et collaborateurs a pour but précisément de vérifier l'absence de modifications de l'équilibre électrolytique

avec cette substance déglycyrrhizinée. Onze sujets ont été soumis à un traitement par voie buccale de cette dernière préparation. Ont été étudiées chez eux la kaliémie, la natrémie, la réserve alcaline, la chlorémie, la protidémie totale, la natriurie, la kaliurie, la diurèse. Enfin on a enregistré les ECG. Ces diverses explorations ont été faites avant, pendant et après l'administration du produit. Voici les résultats recueillis par VARAY :

La kaliémie a été peu modifiée, avec une certaine augmentation dans 5 cas, une légère baisse dans 2 cas, des taux inchangés dans quatre cas ;

La natrémie s'est abaissée dans 3 cas, s'est élevée dans 6 cas, est demeurée inchangée dans 2 cas ;

La réserve alcaline s'est abaissée dans 9 cas, s'est maintenue dans 1 cas, s'est élevée dans un cas ;

La chlorémie, la protidémie totale, n'ont pratiquement pas varié ;

L'ECG est demeuré inchangé ;

La natriurie, la kaliurie, la diurèse, n'ont pas été modifiées.

On peut donc conclure qu'après déglycyrrhization les sucs de réglisse n'entraînent plus, comme ils le font sans elle dans un cinquième des cas, des perturbations électrolytiques. Il reste évidemment à démontrer que cette nouvelle formule a néanmoins conservé ses propriétés thérapeutiques.

J. MINVIELLE et ses collaborateurs, frappés par les manifestations indésirables qui compliquent des prises - d'ailleurs excessives - d'extraits de réglisse, ont repris l'étude de cette action Doca-like de l'extrait. L'effet endocrinien - nous avons jusqu'ici dit "métabolique" - est essentiellement minéralotrope. Toutefois il s'y ajoute une faible action hypophysaire, puisque selon CONN les sécrétions endogènes d'ACTH et des 17-cétostéroïdes sont abaissées. Il existerait également selon COSTELLO un faible effet oestrogénique, et aussi un certain pouvoir anti-inflammatoire. REVERS, puis MOLHUYSEN, ont dénoncé l'action minéralotrope, mais non seulement il y a rétention hydrosodée, mais encore une excrétion potassique accrue. En somme, l'action de la réglisse est bien proche de celle de la DOCA, mais elle persiste plus longtemps. Il y a élévation durable de la tension artérielle, même après l'arrêt de l'administration du produit, à moins que le régime soit sans sel.

Dès 1951, STRONG a accusé la réglisse de provoquer certains troubles observés au cours de traitement par le P.A.S édulcoré à la réglisse. CAYLEY a vu survenir chez des tuberculeux soumis à un traitement par P.A.S. parfumé à la réglisse un syndrome paralytique par hypokaliémie, des altérations de l'électrocardiogramme. HARDEY constate une élévation de la tension artérielle. CONN confirme la rétention d'eau et de sodium, de chlore aussi, mais l'excrétion potassique lui semble faible. MOLLARET et ses collaborateurs, à propos d'accidents paraplégiques, LAFON, VARAY, DUPRE, peuvent schématiser comme suit le syndrome clinique et le syndrome biologique susceptibles de compliquer l'administration d'extraits de réglisse :

Clinique : oedèmes simples, ou avec hypertension artérielle ; hypertension artérielle sans troubles potassiques ; hypertension avec hypokaliémie ; modifications typiques des tracés ECG ; parésies, ou paralysies, avec hypokaliémie ;

Biologie : au niveau du sang, on trouve une alcalose métabolique, une hypokaliémie, une hypernatrémie ;
au niveau des urines, une polyurie-polydipsie, avec faible densité urinaire ; rétention de sodium, de chlore, de H_2O ;
l'excrétion de potassium serait intense pour MOLHUYSEN, modérée pour CONN ;
au niveau de la sueur : l'excrétion de chlore et de sodium serait diminuée ;
Dosages hormonaux : l'aldostéronurie resterait normale, l'ACTH et les 17-cétostéroïdes seraient selon CONN très faiblement abaissés.

°°°

Effets métaboliques, effets endocriniens, il nous faut maintenant considérer ces actions secondaires des extraits de réglisse non plus sur le plan pharmacodynamique, mais selon leur expression clinique, telle qu'elle apparaît dans les observations déjà publiées. Il s'agit donc essentiellement de deux ordres d'accidents de la thérapeutique - toujours mal conduite, excessive en dose et en durée, - par les extraits de réglisse : les syndromes paralytiques par hypokaliémie, les manifestations hypertensives.

- III -

ETUDE CLINIQUE

-:-

Nous résumerons d'abord quelques cas typiques dans lesquels les manifestations sont apparues comme primitives, jusqu'à ce que leur cause réelle, une erreur thérapeutique, puisse être finalement établie - et corrigée, c'est-à-dire supprimée.

°°°

En 1958, A. BERNARD décrivait un "effet inhabituel de la réglisse utilisée comme laxatif". Il s'agissait d'une malade qui a présenté des oedèmes importants et récidivants à la suite d'absorption de réglisse en plaque comme laxatif. Ces oedèmes seraient dus à l'acide glycyrrhizique qui agirait sur le métabolisme des électrolytiques, sodium et chlore, et de l'eau à la façon de l'aldostérone, mais non pas de manière identique. Le point d'impact de son action serait le tube rénal, et peut-être aussi la cellule intestinale, dont la polarité pour les électrolytes serait modifiée.

°°°

L'observation de MOLLARET, GOULON et Tournilhac, de 1960, représente un état plus perturbé que le précédent. En effet, il s'agit cette fois d'une quadriplégie avec alcalose

métabolique et hypokaliémie survenue dans les circonstances suivantes ; un éthylique est demeuré potomane ; au cours d'un internement dans un hôpital psychiatrique, cette potomanie l'a amené à ingérer pendant plusieurs semaines de grandes quantités d'eau édulcorées avec de l'extrait de réglisse. Ce dernier est mis en cause dans la déplétion potassique initiale qui a entraîné le syndrome quadriplégique. Celui-ci serait évité si on administrait systématiquement du chlorure de potassium, comme on le fait dans les traitements prolongés par le chlorothiazide.

J. GUENEL, G. NICOLAS, O. BUREAU et J. HOREAU ont à leur tour rapporté une observation analogue de déplétion potassique sévère provoquée par l'extrait de réglisse. Ici encore le malade, ancien éthylique, avait consommé pendant plusieurs mois des quantités excessives d'une boisson à l'extrait de réglisse. Il présente alors une paralysie des membres inférieurs, une hypertension artérielle, et un diabète insipide. Les examens biologiques devaient montrer l'existence d'une hypokaliémie, d'une alcalose, et d'une élimination importante du potassium urinaire. Mais le bilan potassique peut demeurer positif par une surcharge potassique, alors même que le malade demeure sous l'effet de la glycyrrhizine. Les spirolactones semblent par ailleurs capables d'inhiber l'effet de la glycyrrhizine sur le tube rénal. Quant au diabète insipide, particulièrement important dans ce cas de GUENEL, il relève en grande partie d'une potomanie, qui se révéla d'ailleurs curable ultérieurement par une méthode de conditionnement.

J. MINVIELLE, P. CRISTOL et L. BADACH ont pu réunir 27 cas d'accidents provoqués par

l'abus de glycyrrhizine ; dans 2 de ces cas, l'expression clinique a été un syndrome paralytique avec hypokaliémie, et dans 25 cas, une hypertension artérielle.

Voici d'abord les deux cas de paralysies avec hypokaliémie :

1. Un homme de 63 ans, éthylique chronique ingérant quotidiennement de nombreux apéritifs et trois litres de vin, et qui est hospitalisé, atteint de paralysie et de tremblement des doigts, sans autre signe neurologique. Une cure de désintoxication échoue. Un an plus tard, un examen montre qu'il n'existe pas de nouveaux signes neurologiques. Trois ans après le malade est interné dans un état prédémentiel ; il ne boit plus de vin. Puis apparaissent des douleurs musculaires, une abolition des réflexes achilléens, une faiblesse des réflexes rotuliens. On porte le diagnostic de polynévrite éthylique, laquelle s'améliore sous l'effet du traitement. Pourtant sont apparus des fourmillements, puis brusquement une impotence motrice des quatre membres. En même temps on note des modifications sensitives et réflexes, mais surtout un syndrome biologique explique les faits cliniques : la kaliémie qui était à 148 mg quelques années plus tôt, est tombée à 63 mg, avec une chlorémie à 3,19 g/l, une natrémie à 3,7 g et une R.A. à 81,5 vol. par 100 cc. L'amélioration est rapide sous l'action du potassium. Le coeur est d'abord irrégulier avec stigmates électriques d'hypokaliémie. La guérison sera rapide, et le syndrome ne se reproduira pas lorsque le malade se remettra à boire du vin, du pastis et de la bière.

2. Un homme de 46 ans est interné quatre fois en huit années pour éthyliste chronique et désir spontané d'une cure. On constatera au cours de l'évolution de cette intoxication des douleurs diffuses cédant à la vitaminothérapie B, une hypertension artérielle rebelle à tous les traitements usuels avec polyurie, polydipsie, fatigue intense. Puis apparaissent des douleurs et de la faiblesse des membres inférieurs, avec bientôt déficit moteur et sensitif très important. Les réflexes cutanés abdominaux sont abolis. On recherche la kaliémie : elle est à 88 mg/litre, puis à 66,5 mg, avec une natrémie à 3,75 mg, une calcémie à 97 mg, une réserve alcaline à 53,8. Le traitement correcteur de 6 grammes de chlorure de potassium par jour et par voie buccale fait remonter lentement la kaliémie, mais, fait rapidement disparaître les signes cliniques, sauf la polydipsie et la polyurie, permanentes. La pression artérielle reste élevée. Les tracés électrocardiographiques enregistrés en période d'hypokaliémie profonde sont caractéristiques. Deux ans et demi plus tard, l'état somatique est satisfaisant, avec disparition de la polydipsie, de la polyurie et des anomalies électriques, au fur et à mesure que les conditions métaboliques s'améliorent. En somme, cet éthyliste chronique a présenté pendant son hospitalisation des épisodes de faiblesse des extrémités, des douleurs atypiques, puis une parésie plus nette avec aréflexie disparaissant en quelques jours. Un an plus tard, un épisode analogue se produit, et c'est alors qu'une hypokaliémie majeure, à 66 mg par litre, est découverte. La guérison est rapide, accélérée par la recharge potassique. Mais il existe une hypertension artérielle élevée rebelle aux traitements ; lors du dernier examen, l'état

est bon, seules persistent une hypoesthésie profonde, une hyporéflexie achilléenne, alors que la kaliémie et les tracés électro-cardiographiques sont normaux.

Ces deux cas semblent bien correspondre à une paralysie avec hypokaliémie ; les résultats biochimiques et les explorations musculaires le prouvent. La maladie de Wesphall, familiale, peut être exclue. Ici il s'agit d'hypokaliémie par déperdition potassique, qui, en l'absence de facteurs étiologiques tels que les vomissements, la diarrhée, l'abus des laxatifs et lavements, sans non plus d'atteinte rénale, doit pouvoir être rapportée à une autre influence : l'absorption de réglisse. De même le syndrome de Conn peut être exclu dans le diagnostic étiologique de ces hypokaliémies, du fait du taux normal de l'aldostérone urinaire.

Dans 25 autres observations de MINVIELLE et collaborateurs, c'est sous la forme d'un syndrome hypertensif que les accidents se sont manifestés. Il s'agissait de sujets assez jeunes, puisque trois seulement avaient dépassé l'âge de 60 ans ; hypertension bien tolérée, sans cause urinaire, rénale, sanguine connue, sans lésion valvulaire, sans phéochromocytome lorsque le test à la régitine a été pratiqué. Par ailleurs les traitements classiques de l'hypertension ont été sans grands effets. La polydipsie-polyurie ne semble pas non plus devoir être rattachée à un diabète insipide.

Ici encore, on trouve la notion commune à ces 27 cas d'une potomanie avec ingestion d'abondantes quantités d'eau édulcorée par la réglisse.

- IV -

ETUDE PATHOGENIQUE

-:-

Un abus d'ingestion d'extraits de réglisse paraît donc bien avoir pour conséquence une chute de la kaliémie et avec elle, l'apparition des troubles qui lui sont classiquement liés : manifestations parétiques, troubles du tracé électrocardiographique ; toutefois nous avons vu que ces accidents pouvaient également prendre la forme d'un syndrome hypertensif, d'oedèmes, de troubles du métabolisme hydro-électrolytique rappelant le syndrome de Conn et les insuffisances hormonales en DOCA.

Comment, alors, expliquer rationnellement la pathogénie de ces curieuses complications de l'abus de glycyrrhizine ?

Dans l'étude de MINVIELLE, la plus fondée puisqu'elle repose sur 27 observations personnelles, l'auteur met en cause la réglisse en utilisant le raisonnement suivant :

tout d'abord, cet auteur convient qu'aucune des constatations cliniques ne permet à elle seule de décider du mécanisme pathogénique en cause. Pour lui, "seule était troublante la convergence dans le lieu et dans le temps de toutes ces perturbations somatiques :

- apparition de paralysie des extrémités avec hypokaliémie majeure facilement cura-

ble, chez deux malades, en l'espace de deux mois ;

- ces dyskaliémies survenant sur un ensemble d'hospitalisés souvent hypertendus, polydipsiques et polyuriques ;

- constance, dans tous les cas, d'un éthylysme chronique, avec potomanie satisfaite par l'absorption quotidienne de grandes quantités de boisson à base d'extrait de réglisse.

On peut donc se demander si ce n'est pas ce dernier qui est bien à l'origine et de l'hypokaliémie, et de l'hypertension artérielle. Car les travaux expérimentaux et les observations récentes ont mis en évidence la propriété de la réglisse de provoquer l'hypokaliémie.

Les éthyliques chroniques, gros buveurs habituels, hospitalisés dans les observations de MINVIELLE et sevrés, ne disposaient pour étancher leur soif que de la tisane édulcorée à la réglisse ; et les quantités ingérées étaient impressionnantes.

Cette tisane était préparée à partir de glycyrrhizine ammoniacale en paillettes, dissoutes dans la proportion de quinze grammes dans quinze litres d'eau. Ces quinze litres de tisane ont été renouvelés à la demande, mais avec un débit élevé, de sorte que la consommation hebdomadaire pour 30 malades était de 450 g, soit 64 grammes par jour. Les doses ingérées n'étaient naturellement pas égales pour tous les malades assoiffés différemment, ou aimant plus ou moins cette boisson. Même aux repas, on ne servait pas d'eau, mais uniquement cette tisane de réglisse également consommée librement entre

les repas. Or les deux premières observations citées plus haut et concernant des accidents parétiques, sont celles de sujets qui buvaient environ quatre litres par jour de tisane de réglisse, et cela depuis des mois. Ce qui représente une dose quotidienne de 3 à 4 grammes de glycyrrhizine ammoniacale par jour. Sur onze gros buveurs de tisane de réglisse, dix ont été trouvés hypertendus. Pour vérifier la responsabilité de la réglisse, on a arrêté dans deux cas la boisson de réglisse et on lui a substitué une préparation sans réglisse. Les manifestations cliniques se sont améliorées, la kaliémie s'est élevée ; la reprise de la boisson à la réglisse a été suivie de la réapparition des symptômes et d'un nouveau déficit potassique. Et dans un cas particulièrement étudié, des accès parétiques ont régressé lors du traitement par le chlorure de potassium et la suppression de la boisson à la réglisse ; à la reprise de cette dernière, une instabilité s'est reproduite, avec hypokaliémie profonde, et cela malgré la poursuite du traitement de six grammes de chlorure de potassium par jour. Dès qu'à la tisane de réglisse on substitue un thé léger, l'hypokaliémie disparaît, et revient à la reprise de la boisson incriminée.

D'ailleurs ces constatations n'ont pas été faites seulement par MINVIELLE, mais également par MOLLARET, par TOURNILHAC, par GIROIRE, nous l'avons vu ; chaque fois, l'ingestion excessive de réglisse provoque la fuite potassique et corollairement une faiblesse musculaire. Chaque administration de réglisse entraîne un déficit du bilan potassique.

Mais les extraits de réglisse ont également un rôle dans l'apparition de l'hypertension. Les sujets qui ont bu de grandes quantités de tisane de réglisse ont dans un nombre non négligeable des cas, présenté une hypertension artérielle très nette, avec une épreuve de la substitution des boissons parfaitement positive. Chez ses malades internés, MINVIELLE a pu pendant des mois, voire des années, enregistrer les valeurs tensionnelles. Pendant les périodes de consommation de tisane de réglisse, on constate une élévation de la pression systolique, et son retour à la normale lorsque d'autres liquides sont bus par les malades. On doit noter que vers le dixième mois après l'arrêt de la tisane à la réglisse un "effet de retour", une nouvelle poussée hypertensive, peuvent être enregistrés, comme si la réaction initiale de baisse avait dépassé le but ; mais finalement, le retour à une pression artérielle normale est pratiquement de règle. Sur 30 malades, 14 avaient au départ une pression systolique égale ou supérieure à 17, ce qui n'a plus été observé par la suite qu'une fois sur 24. Naturellement toutes les réponses ne sont pas calquées les unes sur les autres, et l'effet de la suppression de la boisson à la réglisse a pu être instantané, ou retardé, comme si chaque sujet possédait son comportement propre, et certains, une résistance individuelle. D'ailleurs l'inverse est vrai, et MINVIELLE cite cinq malades demeurés normotendus pendant une première période de consommation de tisane de réglisse, et chez qui la pression artérielle ne s'est considérablement élevée que lors d'une seconde période d'ingestion de cette boisson. Il faut d'ailleurs un certain temps de latence, de l'ordre de quatre semaines en moyenne, pour que l'ingestion de la ti-

sane à la réglisse provoque l'élévation tensionnelle de façon significative.

°°°

Cette réunion d'un effet hypertensif, d'une perturbation du métabolisme hydro-électrolytique, parfois d'œdèmes, de diabète insipide polydipsie-polyurie, telle qu'elle peut s'observer lorsque le malade ingère trop longtemps des doses trop élevées d'extrait de réglisse, cette réunion n'a pas été sans invoquer un syndrome observé en cas d'insuffisance de désoxycorticostérone, et a fortiori en cas d'insuffisance surrénale de type Addisonien.

Or, depuis une dizaine d'années, on a tenté de traiter la maladie d'Addison par les extraits de réglisse. CARD et ses collaborateurs, en 1953, disent avoir pris connaissance d'un cas publié de maladie d'Addison traité avec succès par l'extrait de réglisse; dans un autre cas ce sont des sels de l'acide glycyrrhizique qui ont été également efficaces. Aussi CARD a-t-il étudié les possibles effets désoxycorticostérone-like de certains dérivés de réglisse. Il a ainsi constaté que le jus cru de réglisse est en mesure de provoquer chez les sujets normaux, une rétention d'eau, de sodium et de chlore. L'acide glycyrrhétique, présent dans la réglisse sous la forme de son glycuronide, l'acide glycyrrhizique, a provoqué les mêmes effets que l'extrait cru de réglisse chez les sujets normaux.

Chez un malade atteint de maladie d'Addison, CARD a administré de l'acide glycyrrhétique, ce qui a entraîné une action tout à

fait similaire à celle de l'administration de désoxycorticostérone et de cortisone, sur le poids du sujet et sur son équilibre électrolytique.

Sur le plan expérimental, par contre, alors que la désoxycorticostérone prolonge la survie de Rats surrénalectomisés, ni l'extrait brut de réglisse, ni l'acide glycyrrhétique n'ont eu cette action de prolongation de la survie.

J.G.G. BORST, S.P. TEN HOLT, de VRIES et MOLHUYSEN ont eux aussi expérimenté l'extrait de réglisse et la cortisone dans le traitement de la maladie d'Addison et de la maladie de Simmonds. Ils sont partis du fait bien connu que certaines des hormones corticosurrénales agissent sur la fonction rénale, en provoquant la rétention du sodium, du chlore et de l'eau, mais en augmentant l'excrétion de potassium. Lorsqu'on arrête l'administration de ces hormones corticosurrénales à effet de rétention de l'eau et du sel, on assiste à un "rebond", le potassium est retenu, et le liquide extra-cellulaire est excrété en excès.

La désoxycorticostérone possède cette propriété de façon plus intense que la cortisone, l'hydrocortisone, et les glycocorticoïdes.

Or, dès 1950 BORST et ses collaborateurs avaient montré que l'administration d'extrait de réglisse, ou d'acide glycyrrhizique qui en dérive, avait la même action que l'administration de désoxycorticostérone.

BORST et ses collaborateurs, à propos d'ob-

servations personnelles, ont discuté la nature de cette action de l'extrait de réglisse chez des malades atteints soit de maladie d'Addison, soit de maladie de Simmonds. Ils ont constaté que cet effet désoxycortico-stérone-like de l'extrait de réglisse était constaté de façon absolument constante chez les sujets dont la fonction corticosurrénale était intacte. Par contre, l'effet était régulièrement absent chez les Addisoniens, étudiés ici au nombre de trois.

L'un de ces trois malades n'était atteint d'insuffisance surrénale que depuis peu de temps seulement, et il avait d'abord bien répondu au traitement par extrait de réglisse. Chez ces trois malades, l'administration quotidienne de cortisone, à la dose de 2,50 mg par prises fractionnées en huit, a partiellement rétabli les troubles provoqués par la réglisse sur le métabolisme minéral. La dose de 10 mg de cortisone a réussi à abolir totalement ces perturbations métaboliques électrolytiques.

Un autre malade, atteint de maladie de Simmond-Sheehan, soumis au traitement par les extraits de réglisse, a donné une réponse thérapeutique favorable. D'ailleurs les effets ont été également satisfaisants, que le traitement consiste en une association de réglisse et cortisone, ou de réglisse et A.C.T.H. Par contre, on a constaté une absence complète de réponse thérapeutique chez deux malades atteints de maladie d'Addison et traités par une association de réglisse et d'A.C.T.H. Il est probable que les Addisoniens qui répondent favorablement au traitement par extrait de réglisse conservent encore des restes de tissu surréna-

lien fonctionnel encore que nous ne disposions jusqu'ici d'aucune preuve certaine pour affirmer ce mécanisme.

J.G.G. BORST et ses collaborateurs pensent que ces observations n'apportent pas d'explication sur le fait que les extraits de réglisse agissent de façon si variable chez les sujets normaux. L'importance de la réponse à la réglisse ne semble pas déterminée par la quantité de glucocorticoïdes produite par les corticosurrénales, à moins que cette quantité sécrétée ne tombe au-dessous d'un certain niveau. Actuellement, l'hypothèse la plus séduisante est que la "réaction faible" de certains sujets serait purement la conséquence d'un mécanisme homéostatique antagoniste très actif.

Selon les observations de R.J. CALVERT, il est possible d'obtenir des résultats satisfaisants avec un traitement au long cours de la maladie d'Addison par l'extrait de réglisse :

cet auteur rappelle tout d'abord que chez les sujets normaux et chez les Addisoniens, le jus et l'extrait de réglisse possèdent des propriétés rappelant celles de la désoxycorticostérone. Des recherches ont montré que le constituant triterpène, l'acide glycyrrhétique, et son diglucuronate, l'acide glycyrrhizique, possédaient eux aussi cette action DOCA-like. CALVERT est alors passé aux faits cliniques :

il rapporte l'observation d'une femme âgée de 54 ans, atteinte de maladie d'Addison et traitée par l'extrait de réglisse. Au début, pour équilibrer cette malade, il fallait de fortes doses d'extrait de réglisse, de l'ordre de soixante grammes par jour.

Tout d'abord, l'absence de tout effet thérapeutique à la dose de 30 grammes avait d'abord incité l'auteur à renoncer à ce traitement ; cependant il le poursuivit, pour constater avec satisfaction que cette résistance initiale au traitement a bientôt été surmontée, et ultérieurement, la malade a pu être équilibrée avec une dose d'entretien de trois grammes d'extrait de réglisse par jour. Cette résistance initiale au traitement nous paraît devoir être rapprochée de cette phase de latence constatée par MINVIELLE et dans l'apparition des troubles du métabolisme hydro-électrolytique chez les gros buveurs d'extrait de réglisse, et dans le retour à la normale de ces perturbations une fois supprimée la boisson incriminée.

Dès 1953 d'ailleurs, PELSER et ses collaborateurs avaient constaté et décrit une sensibilité croissante des malades au traitement par les extraits de réglisse. Pour eux cependant, il n'y avait aucune preuve que cette résistance initiale, puis cette sensibilité croissante, provenaient de la persistance de reliquats corticosurrénaux, puis de leur régénérescence : hypothèse que cependant CALVERT considère comme démontrée d'après ses propres observations. Et cet auteur conclut que l'extrait de réglisse trouve sa place dans le traitement au long cours de la maladie d'Addison.

°°°

Enfin, les propriétés DOCA-like des extraits de réglisse paraissent également démontrées dans les curieuses observations de P.B. HUDSON, A. MITTELMAN et M. PODBEREZEC : il s'agissait de trois malades atteints de cancer avancé.

Pour combattre les algies cancéreuses et enrayer si possible l'évolution maligne, les auteurs ont soumis ces trois malades à une surrénalectomie bilatérale.

Dans le traitement post-opératoire de substitution, on a utilisé la glycyrrhizine. Ce produit utilisé seul n'a pas été en mesure d'assurer un équilibre satisfaisant des malades. Mais associé à la cortisone, l'acide glycyrrhizique a permis un traitement d'entretien au long cours, en utilisant des doses hormonales considérées jusqu'à présent comme subliminaires. Ce traitement mixte extrait de réglisse - cortisone à dose faible a été poursuivi de trois à huit semaines après la surrénalectomie bilatérale.

Deux malades ont été bien équilibrés après surrénalectomie par la glycyrrhizine seule, pendant une période de huit jours chez l'un, de seize jours chez l'autre. Toutefois chez les malades traités par la glycyrrhizine seule, l'insuffisance corticosurrénale n'est pas évitée, et elle s'institue lentement, en plusieurs semaines. Il ne semble donc pas confirmé ici que l'extrait de réglisse est supérieur à l'acétate de désoxycorticostérogène dans le traitement des malades atteints d'insuffisance surrénale ; toutefois, cet extrait possède bien une action DOCA-like dont le mécanisme reste d'ailleurs à expliquer. Action utilisable en association, mais insuffisante pour remplacer à elle seule le traitement hormonal substitutif chez les surrénalectomisés ou les grands insuffisants corticosurrénaux.

Si les résultats thérapeutiques sont diversement appréciés selon les cas et les auteurs, l'unanimité ne s'en est pas moins faite, tant sur le plan expérimental que sur le plan clinique, sur une action métabolique particulière des éléments actifs des extraits de réglisse sur les échanges hydro-électrolytiques. Ces constatations n'enlèvent d'ailleurs rien aux propriétés thérapeutiques utilisables à partir des préparations d'extrait de réglisse ; au contraire, elles démontrent l'efficacité de celles-ci, puisque toute administration excessive risque d'entraîner des perturbations allant bien au-delà des effets recherchés.

Il faut donc continuer à utiliser, dans des indications et une posologie bien précisées, les préparations comportant des extraits de réglisse, mais aussi mettre en garde cliniciens et malades sur les dangers d'un abus de cette substance active, dont on a longtemps méconnu les propriétés métaboliques. Celles-ci doivent être utilisées à bon escient et non pas se manifester en tant qu'accidents d'une thérapeutique mal conduite, en dehors de tout contrôle médical. Pour terminer, nous voudrions mentionner entre autres associations comportant le suc de réglisse, celle qui permet en rhumatologie de supprimer les intolérances digestives de la phénylbutazone. Des recherches expérimentales et cliniques ont montré que le suc de réglisse, par son action dépressive sur le tonus et la motricité du tractus gastro-intestinal, par son effet d'inhibition de la cholinestérase nerveuse, la protection qu'il exerce sur la muqueuse gastrique et contre l'effet toxique du cinchonophène, ce suc de réglisse déglycyrrhiziné ne modifie

pas l'action de la phénylbutazone, mais
diminue la fréquence des accidents digestifs
de cette dernière, devenue ainsi accessible
même aux gastralgiques.

-:-

- V -

CONCLUSIONS

-:-

I. Longtemps limités à leurs effets sur l'expectoration, les extraits de réglisse, plus largement étudiés, se sont montrés dotés de propriétés particulières au niveau de la sphère digestive. Ils ont ainsi connu des indications intéressantes dans le traitement des ulcères gastro-duodénaux.

II. Il a fallu que des erreurs thérapeutiques, des abus de doses et de durée de traitement chez des sujets utilisant en dehors de tout contrôle médical ce que l'on considérerait jusque là comme des préparations inoffensives, se produisent pour que l'attention soit attirée sur l'action métabolique, sur les échanges hydro-électrolytiques surtout que possèdent les extraits de réglisse. Les principes actifs ont été isolés : glycyrrhizine, acide glycyrrhétique, glycuronate de cet acide (= Acide glycyrrhizique).

III. Des études pharmacologiques et chimiques ont alors été entreprises, confirmant ce que l'observation clinique avait tout d'abord révélé. Les manifestations de l'abus d'extrait de réglisse prennent surtout la forme d'une déplétion potassique, confirmée par les dosages biologiques (kaliopénie sanguine, fuite potassique urinaire), par les altéra-

tions des tracés électrocardiographiques, par l'efficacité aussi d'une recharge de potassium rétablissant les constantes biologiques.

IV. Ce sont surtout les malades psychiatriques, éthyliques guéris mais demeurés potomanes, qui, en ingérant quotidiennement plusieurs litres de boisson à base de réglisse, ont été les témoins de ces troubles hypokaliémiques, avec quadriplégie, ou simples parésies des membres inférieurs, et élévation de la pression artérielle.

V. Il a été possible de constater que les principes actifs de l'extrait de réglisse ont une action analogue - en plus faible - à celle de la désoxycorticostérone. Des essais de traitement de maladie d'Addison, de malades surrénalectomisés, ont confirmé cette propriété hormonale utilisable chez les insuffisants surrénaux, en association avec la cortisone dont les doses sont ainsi diminuées, ou avec la DOCA.

VI. Mais c'est surtout son pouvoir de protection au niveau de la sphère digestive qui donne aux extraits de réglisse leur principal intérêt thérapeutique : une préparation comportant un suc de réglisse déglycyrrhiziné permet d'accroître la tolérance par exemple de la phénylbutazone et de conduire en pratique rhumatologique des traitements efficaces sans restriction, puisque les incidents digestifs sont limités en fréquence et en gravité, et que même les gastralgiques peuvent supporter le traitement.

VII. Les propriétés thérapeutiques et les complications qui leur sont liées représentent, pour les extraits de réglisse, un exem-

ple entre mille de ce qu'il faut demander
aux substances actives, et de ce qu'il faut
en redouter : ce qui une fois encore souli-
gne l'importance du rôle du thérapeute,
entre les mains duquel se trouvent des ar-
mes toujours à double tranchant ...

-:-

Vu :

Le Président :

Signé : M. CONTE

Vu :

Le Doyen :

Signé : G. CORDIER

Vu et Permis d'Imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris :

Signé : Jean ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

-:-

BERNARD A.

Un effet inhabituel de la réglisse
utilisée comme laxatif.

(Soc. Gastr. Ent. Littoral Médit.
25 mai 1958).

BILHAM P., KON G.A.L., ROSS W.C.J.

The constitution of glycyrrhetic acid
and its relation to oleanolic acid.

(J. Chem. Soc. 1942, 535-539).

BORST J.G.G., BLOMHERT G., MOLHUYSEN J.A.,

GERBRANDY J., TURNER K.P., de VRIES A.

La perte en eau et en électrolytes
provoquées par l'ingestion d'extraits
de réglisse.

(Acta Clin. Belgica 1950 V, page 405).

BORST J.G.G., TEN HOLT S.P., de VRIES A.,

MOLHUYSEN J.A.

Synergetic action of Liquorice and
cortisone in Addison's and Simmond's
disease.

(Lancet, 4 avril 1953 I pages 657-663).

CALVERT R.J.

Liquorice extract in Addison's disease:
Successful long-term therapy.

(Lancet I 17 avril 1954, p. 805-807).

CARD W.I., MITCHELL W., STRONG J.A.

Effects of Liquorice and its derivations on salt and water metabolism.
(Lancet, 14 avril 1954, p.663-668).

CARPETTI G., MAGNANI B.

Le jus de réglisse dans le traitement des ulcères : Contribution expérimentale et clinique.
(Giorn. Clin. Méd. juin 1953 XXXIV, p.649-673).

COSTELLO C.H., LYNN E.V.

Estrogenic substances from plants ; Glycyrrhiza.
(J. of Amer. pharm. Ass. 1950, 39, 177-180).

DOLL R., HILL I.D.

Triterpenoid liquorice compound in gastric and duodenal ulcer.
(Lancet, 2: 1167-1168, 1er déc. 1962).

FABRE J.

Les oedèmes.
Masson 8° - Paris 1959.

GARCIN R., GOULON M., TOURNILHAC M., AMOR R.

Nouvelle observation de paralysie avec hypokaliémie et alcalose métabolique secondaire à l'ingestion excessive et prolongée d'extraits de réglisse après une cure de désintoxication.
(Rev. Neurol. 1961, CIV, pages 544-546).

GIROIRE et coll.

Nouvelle observation de paralysies avec hypokaliémie par ingestion excessive d'extraits de réglisse.
(Rev. Neurol. 1961, CIV pages 539-543).

GOTO T., NAKAJIMA I., OOKI R.

Cardiac action of Glycyrrhetic acid.
Japan J. Pharm. Chem. 1950, 22,
418-419.

GROEN J., PELSER H., WILLERBRAND A.F.,
KAMMINGA C.F.

Extract of Liquorice for the treatment
of Addison's disease.
(New England J. Méd. 1951, CCXLIV
page 471).

GUENEL J., NICOLAS G., BUREAU O., HOREAU J.
Un nouveau cas de déplétion potassique
sévère provoquée par l'extrait de ré-
glisse.
(Soc. de Néphrologie, séance du 7
mai 1962).

HENNEMAN H.H., STAATMAN F., BAUMGARTEN F.
ALBERT M.

Die Behandlung des Ulcus ventriculi
und duodeni mit Succus Liquiritiae.
(Zeitschr. Gesamt. inn. Med. 1952,
VII, page 385).

HUDSON P.B., MITTELMAN A., PODBEREZEC M.
Use of glycyrrhizin after bilateral
adrenalectomy.
(New Engl. J. Med. 14 oct. 1954,
CCLI 641-646).

MINVIELLE J., CRISTOL P., BADACH L.

L'abus de réglisse (Glycyrrhizine);
expression clinique : paralysies
avec hypokaliémie (2 observations),
hypertension artérielle (25 observa-
tions). Discussion physiopathologique.
Presse Méd. 19 oct. 1963, LXXI,
p. 2021-2024.

- MOLLARET P., GOULON M., TOURNILHAC M.
Quadriplégie avec hypokaliémie et
alcalose métabolique secondaires à
l'ingestion massive et prolongée de
l'extrait de réglisse chez un psycho-
pathe éthylique et potomane.
(Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris,
1er avril 1960).
- PARIS R., Mlle GUILLOT M.
Sur le liquiritoside, flavonoside de
la racine de réglisse.
(Ann. pharm. franç. 1955, 13, 592).
- PELSER H.E., FRENKEL M., van der HEIDE R.M.,
GROEN J.
Comparative study of use of glycyrrhi-
tinic and glycyrrhizinic acids in
Addison's disease.
Metabolism 1953, II, page 322.
- PERREAU P., BESSON J.
Association du suc de réglisse à la
phénylbutazone en pratique rhumat-
ologique. A propos de 150 observations.
Presse Méd. 30 juin 1962, LXX, pages
1581-1582.
- REVERS F.E.
Heeft succus liquiritiae een genezene
werking of de maagzwier.
(Nederl. Tijdschr. Geneesk. 1946,
XC page 135).
- REVERS F.E.
Behandling van maafzweren met succus
liquiritiae waarnit Behandling van
Maagzweren met succus liquiritiae
waarnit de oedemwekkende factor (het
glycyrrhizinezuur) is verwijderd.

REVERS F.E.

(Nederl. Tijdsch. Geneesk. 1952,
XCVI, page 3228).

RUZICKA L., LEUENBERGER H.

Zm Kenntniss der Glycyrrhetinsäure.
(Helv. Chim. Acta, 1936, 19, 1402-1406).

SALASSA R.M., MATTOX V.R., ROSEVEAR J.W.

Inhibition of the "Mineralocorticoïd
activity" of licorice by spiro lactone.
J. Clin. Endocr. 22 : 1156-1159
(nov. 62).

SHINODA J., UEEDA S.

Ueber das Flavonon-Glucosid in Gly-
cyrrhiza glabra.
(Berl. deutsch. chem. Gesels, 1934,
67 B, 434-440).

SCHULTZE E., FRANKE R., KELLER N.

Action de l'extrait de réglisse.
Deut. Méd. Woch. 23 avril 1954, LXXIX,
pages 716-19.

TSCHIRCH A., CEDERBERG H.

Ueber das Glycyrrhizin.
Ach. d. Pharm. 1907, 245, 97-111.

VARAY A., BRIERE M., CHATONNET J.,

Mlle MENACHE

Etude de la déglycyrrhizinisation des
sucs de réglisse vis-à-vis de l'équi-
libre électrolytique.
(Presse Méd. LXXI pages 1715-1717,
27 juillet- 3 août 1963).

VINCENT D.

Etude pharmacologique de la réglisse.
Réglisse et Ulcère gastrique.
Thérapie, 1954, 9, 68.

TABLE DES MATIERES

--

	Pages
I - Introduction	23
II - Etude pharmacologique	29
III - Etude clinique	43
IV - Etude pathogénique	49
V - Conclusions	61
Bibliographie	65

--

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

-:-



